

DOCKET NO.: 211892US0

09/913720

JCO3 Rec'd PCT/PTO

17 AUG 2001

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Hans-Ulrich PETEREIT, et al

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP00/12467

INTERNATIONAL FILING DATE: 09 DECEMBER 2000

FOR: Injection Moulding Process for Neutral and Acid-Group-Containing (meth)acrylate
Copolymers

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:


<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO.</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
GERMANY	199 61 334.6	17 DECEMBER 1999

A certified copy of the corresponding Convention application(s) was submitted to the International Bureau in PCT Application No. **PCT/EP00/12467**. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

WILLIAM E. BEAUMONT
REGISTRATION NUMBER 30,996



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)

09/013720
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP00/12467

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 24 JAN 2001	
WIPO	PCT

4

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 61 334.6

Anmeldetag: 17. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Röhm GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguss, die Formkörper selbst und deren Verwendung für pharmazeutische Zwecke

IPC: B 29 C, C 08 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. November 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihmayr



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguss, die Formkörper selbst und deren Verwendung für pharmazeutische Zwecke.

Stand der Technik

US 5 644 011 betrifft darmsaftlösliche Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen enthaltend Copolymerisate aus 10 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, 40 bis 60 Gew.-% Methylacrylat und 20 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat. Die Anwendung erfolgt aus wässriger Dispersion oder organischer Lösung.

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffstoffe für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

Im Beispiel werden entsprechende Mischpolymerisate bei 160 °C aufgeschmolzen und nach Zugabe von 6 Gew.-% Glycerinmonostearat gemischt. Die Mischung wird gebrochen und zu einem Pulver vermahlen. Das Pulver wird in die Vorkammer eines Spritzpreßwerkzeugs gefüllt und bei 170 °C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Nach Abkühlung erhält man blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimitteilkapseln. Besondere Maßnahmen zur Entfernung niedrig siedender Bestandteile unmittelbar vor der Spritzgussverarbeitung sind nicht offenbart.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein gegenüber der EP 0 704 207 A2 weiterentwickeltes Verfahren bereitzustellen, daß es erlaubt, neutrale oder anionische (Meth)acrylat-Copolymere im Spritzgußverfahren so zu verarbeiten, daß Spritzgießwerkzeugverunreinigungen möglichst nicht auftreten und zugleich hohe Ausbeuten bruch- und schlierenfreier Formkörper mit nur geringem Ausschuß erhalten werden können. Es sollen Formkörper erhalten werden, die hohen mechanischen Anforderungen genügen, maßhaltig sind um mit anderen Formkörpern einfach gefügt werden zu können und eine glatte, geschlossene Oberfläche ohne Poren und Riefen besitzen und sich daher als Träger oder als Behältnisse für pharmazeutische Wirkstoffe z. B. als Kapseln (Steckkapseln) oder Teile eignen.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additiven oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glasübergangstemperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens sind neue spritzgegossene Formkörper erhältlich, die Anforderungen hinsichtlich hoher mechanischer Festigkeit, maßhaltig sind um mit anderen Formkörpern einfach gefügt werden zu können und eine glatte, geschlossene Oberfläche ohne Poren und Riefen besitzen und hoher Temperaturstabilität genügen.

Ausführung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß gliedert sich in die Verfahrensschritte A), B) und C).

Verfahrensschritt A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

Das Aufschmelzen des Copolymeren, das in Granulatform oder Pulverform vorliegt, erfolgt bevorzugt in einem Extruder bei einer Temperatur von 120°C bis 250 °C

Die Mischung

Die Mischung besteht aus den Komponenten a) und b) sowie optional c) bis g)

Das (Meth)acrylat-Copolymer a)

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden. Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Trennmittel (Formtrennmittel) b)

Die Mischung enthält 0,1 bis 3, bevorzugt 0,2 bis 1 Gew.-% eines Trennmittels bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Im Gegensatz zu Trockenstellmitteln haben Formtrennmittel die Eigenschaft, die Klebkraft zwischen dem Formteilen und der Werkzeugwandung, durch die das Formteil hergestellt wird, zu reduzieren. Dadurch wird es möglich, Formteile herzustellen, die nicht zerbrochen und geometrisch bei der Entformung nicht deformiert werden. Formtrennmittel sind meist teilverträglich oder unverträglich mit den Polymeren, in denen sie besonders wirksam sind. Durch die Teil- bzw Unverträglichkeit tritt beim Einspritzen der Schmelze in den Formhohlraum eine Migration in die Grenzfläche des Überganges zwischen Werkzeugwandung und Formteil auf.

Damit Formtrennmittel besonders vorteilhaft migrieren können, muss der Schmelzpunkt des Formtrennmittels 20°C bis 100°C unterhalb der Verarbeitungstemperatur des Polymeren liegen.

Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwaxse und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Trockenstellmittel c)

Die Mischung kann 0 bis 50, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% eines Trockenstellmittels bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Weichmacher d)

Die Mischung kann 0 bis 30, bevorzugt 0,5 bis 15 Gew.-% eines Weichmachers bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Der Zusatz von Weichmacher bewirkt eine geringere Sprödigkeit der Formkörper. Dadurch reduziert sich der Anteil gebrochener Formkörper nach Entformung. Ohne Weichmacher liegt der Anteil einwandfrei entnommener

Formkörper bei den meisten Mischungen in der Regel bei etwa 85 %. Mit Weichmacherzusatz kann der Anteil an Entformungsbruch reduziert werden, so daß die Ausbeuten insgesamt meist auf 95 bis 100 % gesteigert werden können.

Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 400 g/mol bis 20.000 g/mol.

Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat.

Additive oder Hilfsstoffe e)

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% von in der pharmazeutisch üblichen Additiven oder Hilfsstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen.

Pharmazeutischer Wirkstoff f)

Die Mischung kann 0 bis 100 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere enthalten.

Es sollen dabei solche pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden, die sich bei Verarbeitungstemperatur nicht zersetzen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe (pharmazeutischer Wirkstoffe) sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende Stabilität sowie Penetrationsfähigkeit durch die Haut besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,
Antiallergika, Antiarrhythmika

Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,
 Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,
 Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,
 Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,
 Broncholytika/Antiasthmatika, Cholinergika, Corticoide (Interna),
 Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und
 Transportproteine,
 Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,
 Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,
 Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,
 Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,
 Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,
 Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Beispiele für zum Einfüllen in die Formkörper (Kapseln) oder auch für die
 Einarbeitung in die Formkörper geeignete Wirkstoffe sind: Ranitidin,
 Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifedipin,
 Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton,
 Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil,
 Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder der pharmazeutisch
 verwendeten Salze.

Weitere Polymere oder Copolymere g)

Die Mischung kann 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder
 Copolymeren bezogen auf auf das (Meth)acrylat-Copolymeren enthalten.

Zur Steuerung der Wirkstoffabgabe kann es im Einzelfall vorteilhaft sein,
 weitere Polymere zuzumischen. Der Anteil weiterer Polymere an der Mischung
 beträgt jedoch nicht mehr als 20 Gew.-%, bevorzugt höchstens 10 Gew.-%,
 insbesondere 0 - 5 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymeren.

Beispiele für solche weiteren Polymere sind: Polyvinylpyrolidone, Polyvinylalkohole, kationische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und 2-Dimethylaminoethylmethacrylat (EUDRAGIT[®] E100), Carboxymethylcellulose-Salze, Hydroxypropylcellulose (HPMC), neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (Trockensubstanz aus EUDRAGIT[®] NE 30 D), Copolymere aus Methylmethacrylat und Butylmethacrylat (PLASTOID[®] B) oder (Meth)acrylat Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen, Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid als Monomer enthaltend (EUDRAGIT[®] RL bzw. EUDRAGIT[®] RS).

Niedrigsiedende Bestandteile

Das an sich bekannte (Meth)acrylat-Copolymer weist in seiner Handelsform praktisch immer einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% auf. Übliche Gehalte dieser Bestandteile liegen im Bereich von 0,7 bis 2,0 Gew.-%. Bei den niedrigsiedenden Bestandteilen handelt es sich in der Hauptsache um Wasser, das aus der Luftfeuchtigkeit aufgenommen wird oder aus dem Herstellprozeß der Polymeren mit enthalten ist.

Verfahrensschritt B)

Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, bevorzugt mindestens 150 °C und höchstens 250 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-%, bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,1 Gew.-% gesenkt wird. Dadurch kann vermieden werden, daß es während des Spritzgußvorganges in Verfahrensschritt c) zu einer unerwünschten plötzlichen Ausgasung kommt, die zu Blasenbildung oder einem Aufschäumen innerhalb des entstehenden Formkörpers führen würde, der dann unbrauchbar wäre.

Da die angeführten (Meth)acrylat-Copolymere entweder eine niedrige Glasktemperatur aufweisen und deshalb schon bei niedrigen Temperaturen verkleben können oder aber thermisch labil sind, können niedrigsiedende Bestandteile in der Regel nicht durch einfaches Trocknen bei erhöhter Temperatur entfernt werden.

Deshalb wird der Entgasungsschritt b) bevorzugt durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einem Spritzgießwerkzeug mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung ausgeführt.

Zum effektiveren Betrieb der Entgasung kann auch die Installation einer vakuumerzeugenden Pumpe (z. B. Wasserstrahlpumpe) an der Entgasungsöffnung des Extruders oder der Spritzgießmaschine vorgenommen werden. Die damit erzeugbaren Unterdrücke führen zu einer weitgehenderen Entfernung der niedrigsiedenden Bestandteile, wie z. B. Feuchtigkeit aus der Schmelze. Dadurch erzeugbare Unterdrücke können von 800 mbar bis 10 mbar liegen.

Das durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone erhaltene, entgaste Extrudat kann ohne weitere Verfahrensschritte zur Entfernung niedersiedender Bestandteile unmittelbar auf die Spritzgießmaschine gegeben und direkt zu Formkörpern verarbeitet werden.

Beim Entgasen auf einer Spritzgießanlage mit vorhandener Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt die Entgasung vor dem Einpressen der Kunststoffschmelze in die Spritzgießform mittels der genannten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder.

Verfahrensschritt C)

Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C, bevorzugt mindestens 12 °C, besonders bevorzugt mindestens 15 °C, insbesondere mindestens 25 °C oder sogar mindestens 35 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Die thermoplastische Verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise mittels einer Spritzgußmaschine bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 220 °C, insbesondere zwischen 120 °C und 160°C und bei Drücken von 60 bis 400bar.

Die Formtemperatur liegt bei Glas temperaturen der eingesetzten (Meth)acrylat-Copolymeren in Bereich von z. B. 40°C bis 80°C entsprechend niedriger z. B. bei höchstens 30 oder höchstens 20 °C, so daß das Copolymer bereits nach kurzer Zeit nach dem Einspritzvorgang in der Form erstarrt und der fertige Formkörper entnommen bzw. entformt werden kann.

Die Formkörper können aus der Formhöh lung des Spritzgießwerkzeuges ohne Bruch entformt werden und weisen eine gleichmäßige, kompakte einwandfreie Oberfläche auf. Der Formkörper zeichnet sich durch mechanische Belastbarkeit bzw. Elastizität und Bruchfestigkeit aus.

Er weist insbesondere eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 gemessen an Probekörpern von mindestens 5 KJ/m², bevorzugt von mindestens 10 KJ/m², besonders bevorzugt von mindestens 15 KJ/m² auf.

Die Wärmeformbeständigkeit VST (A10), gemessen an Probekörpern nach ISO 306 liegt in etwa zwischen 30°C und 60°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können z. B. die Form einer Kapsel, den Teil einer Kapsel, z. B. einer Kapselhälfte, oder einer Steckkapsel aufweisen, die als Behältnis für einen pharmazeutischen Wirkstoff dient. Es können Wirkstoffe z. B. in Form von Pellets eingefüllt werden und hiernach die beiden Kapselteile durch Kleben, Verschweißen durch Laser, Ultraschall bzw. Mikrowellen oder mittels Schnappverbindung zusammengefügt werden.

Nach diesem Verfahren können erfindungsgemäß auch Kapseln aus unterschiedlichem Material (z.B. Gelatine, anhydrolysierte Stärke, HPMC oder andere Methacrylate) miteinander kombiniert werden. Der Formkörper kann somit auch Teil einer Dosiereinheit sein.

Auch andere Formen, wie Tabletten- oder Linsengeometrien sind möglich. Hierbei enthält der Compound, der für das Spritzgießen zum Einsatz kommt bereits den pharmazeutischen Wirkstoff. In der endgültigen Form liegt der Wirkstoff möglichst gleichmäßig verteilt in kristalliner (Solid Dispersion) oder gelöster Form (Solid Solution) vor.

BEISPIELE

Beispiel 1: Darmsaftlöslicher Formkörper

In einen 30l Mischbehälter aus Edelstahl werden 10kg eines (Meth)acrylat Copolymers in Granulatform, bestehend aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure in Verhältnis 25 : 65 : 10, gegeben und 12,5g Stearylalkohol (0.25 Gew-%) zugewogen und anschließend auf einem Taumelmischer 5min gemischt. Die hergestellte Mischung wurde auf einen Doppelschneckenextruder Leistritz LMS 30.34 gegeben um einen erfindungsgemäßen Compound herzustellen.

Die eingestellte Schmelztemperatur betrug 180°C bei einer Schneckendrehzahl von 120U/min.

Nach einer Länge von 50% der Gesamtlänge des Doppelschneckenextruders ist in der Zylinderwandung eine Öffnung eingebracht, über die mittels einer Membranpumpe Triethylcitrat in einer Menge von 1% bezogen auf die Polymermenge zugepumpt wird. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung ist im Schneckenzyylinder eine Entgasungsöffnung eingebracht, die eine Öffnung zur Umgebung aufweist. Es kann beobachtet werden, dass aus der Entgasungszone Dampf austritt. Mittels einer Düse wurden vier Stränge aus dem Extruder abgeformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 0,08% ermittelt. Eine Überprüfung des nicht extrudierten Ausgangsgranulats ergab einen Wassergehalt von 1,2%.

Spritzgießverarbeitung des erhaltenen Granulats:

Die so erhaltene, entgaste und granuliert Mischung wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Allrounder 250-125, Fa. Arburg) gegeben und zu Kapseln spritzgegossen.

Verwendet wurde ein Vierfach - Spritzgießwerkzeug mit Kaltkanal-Angußsystem. Die Kapseln haben eine Länge von 16mm, einen mittleren Außendurchmesser von 6,8mm, der sich zum geschlossenen Ende hin auf 4mm verjüngt und eine Wandstärke von 0,6mm.

An der Spritzgießmaschine wurden folgende Temperaturen eingestellt:
Zone 1 (Einzugszone): 70 °C, Zone 2: 160°C Zone 3: 160°C Zone 4: 160°C
Zone 5 (Düse): 130°C

Einspritzdruck 60 bar, Nachdruck: 50 bar, Staudruck 3bar

Werkzeugtemperatur: 17°C

Nach dem Einspritzen der Schmelze und einer Nachdruckzeit von 6s wurde nach einer Kühlzeit von 18s das Werkzeug geöffnet und die Kapseln entformt. Die Formteile konnten ohne Bruch aus dem Spritzgießwerkzeug entformt werden. Es wurden transparente Kapseln erhalten die mechanisch stabil sind und für weitere Tests herangezogen werden können.

Nach dem Spritzgießen von 300 Schuß wurde der Zyklus unterbrochen um die Werkzeugoberfläche zu begutachten. Es konnte kein Belag festgestellt werden. Die polierte Werkzeugoberfläche ist metallisch blank und hochglänzend.

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)

Ein Mischung wurde gemäß dem Beispiel der EP 0 704 207 A2 hergestellt. Statt den dort beschriebenen Copolymeren wurde ein (Meth)acrylat Copolymer in Granulatform, bestehend aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure in Verhältnis 25 : 65 : 10 eingesetzt und gemäß EP 0 704 207 A2 mit 6 Gew-% Glycerolmonostearat vermischt.

Dazu wurden über eine gravimetrische Dosiereinrichtung in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 10 kg des (Meth)acrylat-Copolymeren und 600g Glycerolmonostearat kontinuierlich in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders zudosiert.

Mit einer Schneckendrehzahl von 120U/min und einer Schmelzetemperatur von 160°C wurde die Komponenten im Extruder homogen in die Schmelze eingemischt.

Das Granulat wurde wie in Beispiel 1 auf die Spritzgußmaschine gegeben und unter Beibehaltung der Parametereinstellung verarbeitet.

Nach 14 Spritzgießzyklen konnten Mattstellen auf den Oberflächen der hergestellten Kapseln festgestellt werden. Der Spritzgießzyklus wurde unterbrochen und das Spritzgießwerkzeug inspiziert. Auf den hochglanzpolierten Oberflächen der Werkzeugeinsätze konnte Belag festgestellt werden. Der Belag wurde mittels acetongetränkter Watte abgewischt und analysiert. Es konnte Glycerolmonostearat nachgewiesen werden.

Beispiel 3: (Vergleichsbeispiel)

Es wurde gemäß Beispiel 1 eine Mischung (Compound) auf dem Doppelschneckenextruder hergestellt, wobei die Entgasungsöffnung am Ende des Extruders verschlossen war.

Am erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 1,2% Wasser ermittelt.

Das erhaltene Granulat wurde wie in Beispiel 1 beschrieben auf die Spritzgußmaschine gegeben und verarbeitet. Die erhaltenen Kapseln zeigten Oberflächenfehler, wie Schlieren, Riefen und Unebenheiten auf und entsprechen nicht den gestellten Anforderungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

A) Aufschmelzen einer Mischung aus

- a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-%(Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das
- b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält
und gegebenenfalls
- c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels
- d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers
- e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe
- f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs
- g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Entgasungsschritt b) durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einer, dem Spritzgießwerkzeug vorgeschalteten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, das (Meth)acrylat-Copolymere als (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest 1 bis 50 Gew.-% Methacrylsäure enthält.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung 0,5 bis 25 Gew.-% Weichmacher enthält.

5. Spritzgegossener Formkörper herstellbar in einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4
6. Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 von mindestens 5 KJ/m² aufweist.
7. Formkörper nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kapsel, den Teil einer Kapsel oder den Teil einer Dosiereinheit handelt.
8. Formkörper nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß er einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
9. Verwendung eines Formkörpers nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 8 als Behältnis oder als Träger für einen pharmazeutischen Wirkstoff.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß mit den Verfahrensschritten

A) Aufschmelzen einer Mischung aus

a) einem (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 40 bis 100 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, das

b) 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthält

und gegebenenfalls

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Trockenstellmittels

d) 0 bis 30 Gew.-% eines Weichmachers

e) 0 bis 100 Gew.-% Additive oder Hilfsstoffe

f) 0 bis 100 Gew.-% eines pharmazeutischen Wirkstoffs

g) 0 bis 20 Gew.-% eines weiteren Polymeren oder Copolymeren

in der Mischung enthalten sein können, wobei sich die Mengenangaben der Komponenten b) bis g) auf das (Meth)acrylat-Copolymere a) beziehen und

die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

B) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

C) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glasübergangstemperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.